

Waldenströms makroglobulinemi

Viktigt information:
Läkarguide



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

I samarbete med:





International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

Waldenströms makroglobulinemi

Viktigt information: Läkarguide

Shayna Sarosiek, MD

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute
biträdande lektor, Harvard Medical School

Jorge J. Castillo, MD

Klinikchef, Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute
biträdande lektor, Harvard Medical School

Denna skrift sponsras av:



Medicinsk ansvarsfriskrivning: Informationen som presenteras här är endast i utbildningssyfte. Den är inte avsedd att ersätta professionell medicinsk rådgivning. Patienter ska använda den tillhandahållna informationen i fullt samråd med, och under översikt av, en läkare med erfarenhet att behandla WM. Vi uppmanar inte att patienter använder information i det här informationsbladet utan att nämna det för sin specialistläkare.

Vad är Waldenströms makroglobulinemi (WM)?

Waldenströms makroglobulinemi (WM) är en indolent lymfom som utmärker sig genom förekomsten av lymfoplasmacytiska celler som utsöndrar ett IgM-monoklonalt paraprotein.¹ De klonala lymfoplasmacytiska cellerna i WM kan förekomma i benmärgen oavsett koncentration, men de kan också förekomma i lymfkörtlarna, mjälten, levern eller andra extramedullära platser. Patienter med monoklonala IgM i serum i avsaknad av en detekterbar benmärgsklon och avsaknad på kliniska tecken eller symptom relaterade till IgM-paraprotein räknas som att de har monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS). En MYD88 L265P-mutation går att upptäcka i upp till 50 % av alla patienter med IgM MGUS, men förekommer i >90 % av alla patienter med WM. Förekomsten av en MYD88-mutation kan göra det lättare att urskilja WM från andra hematologiska sjukdomar såsom multipelt myelom, där MYD88-mutationer inte förekommer.²⁻⁵

Hur vanligt är WM och vem löper risk att drabbas?

WM är en ovanlig sorts lymfom som drabbar 3–4 personer på en miljon.⁶ Sjukdomen är vanligare bland män än bland kvinnor och är vanligast bland vita patienter, framförallt bland personer av europeisk börd jämfört med andra raser/etniciteter.⁷ Det är en åkomma som drabbar äldre patienter – medelåldern bland de som diagnostiseras är drygt 70 år.⁸ Personer med IgM MGUS löper en sammanlagd risk på 1 % per år att drabbas av WM.⁹

Varför drabbades min patient av WM?

Den exakta etiologin för WM är oklar. I de flesta fall uppstår sjukdomen spontant utan några kända predisposiva faktorer eller orsaker. Det finns dock fynd där förekomsten av WM kopplas till underliggande kroniska inflammationer eller autoimmuna sjukdomar.^{10,11} Vidare har familjär klusterbildning

rapporterats för WM hos drygt 19 % av WM-patienter med en första gradens släkting som lider av WM eller någon annan B-cellsjukdom.¹¹

Löper mina patienters barn risk att drabbas av WM?

Waldenströms makroglobulinemi går vanligtvis inte i direkt arv. Personer med en familjemedlem som lider av WM löper större risk att drabbas av WM, anda non-Hodgkins lymfom eller MGUS, men den relativa risken är låg.^{11,12} Trots denna något ökade risk för hematologiska sjukdomar bland WM-patienters familjemedlemmar finns det inga rekommendationer om att dessa familjemedlemmar bör undersökas för WM, med undantag för om de visar symptom eller oroväckande tecken.¹⁰

Vad är den förväntade kvarvarande livslängden för personer med WM?

De flesta WM patienter kan leva i många år och potentiellt i tiotals år. I många fall, framför allt bland unga WM-patienter, är den förväntade kvarvarande livslängden densamma som för köns- och åldersspecifika kohorter, och patienterna kommer sannolikt att dö av något som är orelaterat till WM.¹³ IPSSWM (International Prognostic Scoring System for WM) kan användas för att vidare definiera en patients riskgrupp utifrån deras ålder, hemoglobin, trombocythämmande celler, β -2-mikroglobulin och IgM.¹⁴ Detta beräkningssystem har på senare år reviderats (rIPSSWM) och innefattar nu ålder, β -2-mikroglobulin, laktatdehydrogenas (LDH) och albumin.¹⁵ I båda dessa system räknas ålder som den tyngsta riskfaktorn. När IPSSWM eller rIPSSWM används måste man ta hänsyn till att dessa system togs fram i en tid före de nu aktuella och mest effektiva standardbehandlingarna fanns tillgängliga för allmänheten, så man kan vänta sig att prognoserna har förbättrats sedan dessa beräkningssystem skapades. Vidare är målet med dessa prognostiska hjälpmedel att uppskatta överlevnadsmöjligheterna från och med det att förstahandsbehandlingen påbörjas och inte från och med diagnosen.

Hur gör jag för att bekräfta en WM-diagnos och vilka tester bör genomföras före behandling?

Kriteriet för att bekräfta WM är förekomsten av ett monoklonalt IgM-paraprotein (som kan upptäckas på serumelektrofores med immunofixation) och ett lymfoplasmacytiskt infiltrat i benmärgen.¹⁶ Den klonala infiltrationen i benmärgen är ofta ett tecken på yt-IgM, CD19, CD20, CD25 och CD27.¹⁷ Även om CD5, CD10 och CD23 vanligtvis inte uttrycks så kan de förekomma i undantagsfall. Utöver de diagnostiska fördelarna med en benmärgsbiopsi bör även en benmärgsaspiration tas på patienter med misstänkt WM för att utvärdera MYD88-mutationsstatusen. Dessutom bör mutationsstatus för CXCR4 utvärderas. En MYD88-mutation kommer att upptäckas i mer än 90 % av alla patienter med WM.^{2,3} CXCR4-mutationer förekommer i drygt 30–40% av alla patienter med WM. Mutationsstatusen för MYD88 och CXCR4 kan påverka kliniska manifestationer av sjukdomen, samt behandlingsalternativen.¹⁸⁻²²

Ytterligare baslinjelaboratorieprover, såsom samtliga blodvärden, omfattande metabolisk panel, serumelektrofores med immunofixation, serumproteinelektrofores, immunglobuliner, serumviskositet (vid farhågor för symptomatisk hyperviskositet), β -2-mikroglobuliner, kryoglobuliner, och kalla agglutininerna kan alla bidra till att fastställa diagnosen. Innan behandlingen påbörjas är det viktigt att ta baslinje-CT-röntgenbilder för att utvärdera platserna med extramedullära sjukdomsinslag och splenomegali. Dessa röntgenbilder behöver inte tas vid diagnostillfället för asymtomatiska patienter.

Värt att notera att eftersom vi lever i ett tidevarv där forskningen ständigt går framåt, så kan det vara till nytta att fråga en specialist med djupare kunskap om nyanserna och komplexiteten kring de högst varierande kliniska uttrycken för WM, samt om sjukdomens genetiska och molekylära egenskaper. I USA och i andra länder finns det läkare som specialiserar sig på WM och som kan utvärdera dina patienter för att på sikt samarbeta med dig i den

fortlöpande patientbehandlingen. Kontaktuppgifterna för flera WM-specialister finns i International Waldenström's Macroglobulinemia Foundations (IWMF) läkarregister.

Varför bör statusen för CXCR4 utvärderas?

Det är mer sannolikt att patienter med CXCR4-mutationer har högre serum IgM-nivåer, ökad sjukdomsburda i benmärgen och ökad risk för hyperviskositet, samt löper en ökad risk att drabbas av von Willebrand-syndrom.²³ Kunskap om mutationsstatusen för CXCR4 kan göra det lättare att förutspå hur patienter kommer att svara på behandling, detta eftersom det noterats att svartiden, hematologiskt svarsdjup och varaktigheten för spridningsfri överlevnad blir kortare med BTK-hämmare såsom ibrutinib.²⁴ Frekvenser för kraftigt svar har också visat sig vara lägre bland patienter med CXCR4-mutationer som behandlas med ibrutinib eller zanubrutinib jämfört med patienter med en vild variant av CXCR4.²⁵

Måste alla få behandling i samband med diagnostiseringen?

Alla som diagnostiseras med WM behöver inte behandling i samband med diagnostiseringen. Drygt 30 % av alla patienter behöver behandling inom två år efter diagnostillfället, men runt 20-30 % av patienterna kommer inte ens att behöva behandling tio år efter det att de diagnostiserats med WM.^{26,27} Det vara till nytta att använda albumin serum IgM-nivån, andel benmärgsinfiltration och β -2-mikroglobulin för att beräkna mediantiden för sjukdomsspridningen och få en uppfattning om huruvida patienten kan behöva behandling. (awmrisk.com)

Vilka kriterier finns för behandling av WM?

Det finns specifika riktlinjer för behandlingsstart, inklusive utvecklingen av symptomatisk blodbrist med en hemoglobinnivå på ≤ 10 g/dl (sekundär till

WM), trombocythämmande celler $<100\ 000\ \text{mm}^3$, symtomatisk hyperviskositet, medelhög till allvarlig neuropati, symtomatisk extramedullär sjukdom eller symtomatiska sjukdomskomplikationer såsom kalla agglutininer, kryoglobuliner eller amyloidos.^{28,29}

Det är också viktigt att ha i åtanke att även om patienter löper en större risk att drabbas av hyperviskositet när IgM når $\geq 4\ 000\ \text{mg/dl}$ så finns det ingen anledning att behandla asymtomatiska patienter enbart baserat på serum IgM-nivån eller serumviskositeten. Risken för hyperviskositet ökar med IgM-nivån och för patienter som vid diagnostillfället har en IgM-nivå på $>6\ 000\ \text{mg/dl}$ är mediantiden till symtomatisk viskositet ungefär tre månader jämfört med patienter med en IgM-nivå på $5\ 000\text{--}6\ 000\ \text{mg/dl}$. Dessa patienter har en mediantid på tre år tills de utvecklar symtomatisk hyperviskositet.³⁰

Vilka undersökningar bör genomföras om en WM-patient drabbas av allvarligare blodbrist?

Om en WM-patient utvecklat allvarlig blodbrist ska det säkerställas att detta inte orsakats av något annat innan en WM-inriktad behandling påbörjas. Undersökningar bör genomföras för att utvärdera huruvida blodbristen orsakas av andra etiologier, såsom B12-, float eller järnbrist. Om järnbrist upptäcks bör noggranna undersökningar genomföras för blödningar, i synnerhet mag- och tarmblödningar. Om inga alternativa källor till järnbristen kan upptäckas så kan järnbristen vara orsakad av WM. Ungefär 25 % av alla WM-patienter drabbas av järnbrist med koppling till hepcidinproduktion i de maligna cellerna.^{31,32} I sådana fall kan intravenöst järntillskott användas för att förbättra patientens hemoglobin. Hemolys kan i undantagsfall orsaka blodbrist hos WM-patienter och kan kopplas till varma autoantikroppar och kalla agglutininer.

Vilka symptom bör jag och mina patienter vara uppmärksamma på?

Även om asymtomatisk blodbrist är det vanligaste tecknet på WM så kan övriga tecken och symptom som tyder på sjukdomen variera. Dessa kan innefatta:³³

- Konstitutionella symptom (utmattning, viktnedgång, svettningar om natten och feber som inte kan förklaras)
- Splenomegali (tidig övermättning, smärta eller fyllnadskänsla i den vänstra övre kvadranten)
- Hyperviskositet (näsblödningar, huvudvärk, dimsyn)
- Perifer neuropati (bilateral, symmetrisk, längdberoende, sensorisk nedsättning)
- Kalla agglutininsjukdomar (blodbrist och mörk urin vid vistelse i kalla temperaturer)
- Kryoglobuliner (livedo reticularis, missfärgningar på händer, fötter, nästippen och öronen vid vistelse i kalla temperaturer)
- Amyloidos (nefrotiskt syndrom, kardiomyopati, neuropati som utvecklas snabbt)
- Bing-Neels syndrom (huvudverk, slaganfall, ansiktsförlamning, svaghet i lemmar)

Hur vanligt är neuropati i samband med WM och hur bör den utvärderas?

Neuropati förekommer hos ungefär 25 % av alla WM-patienter vid diagnostillfället.³⁴ IgM-relaterad neuropati är vanligtvis bilateral och symmetrisk, sprider sig långsamt (åratal), är längdberoende och huvudsakligen sensorisk. I många fall kan neuropatin kopplas till förekomsten av en anti-myelin-associerat glycoproteinantikropp (anti-MAG), men anti-gangliosid- och anti-sulfatidantikroppar har också rapporterats. Neuropati som medieras av en anti-MAG-antikropp tar sig ofta uttryck som en sensomotorisk polyneuropati med demyeliniserande inslag på elektromyografier och nervledningsundersökningar (EMG/NCS). I undantags-

fall kan neuropati vara relaterad till amyloidos eller kryoglobulinemi. För patienter med snabbt spridande neuropati eller neuropati som kraftigt påverkar patientens livskvalitet är det viktigt att en neurolog genomför en noggrann undersökning, inklusive en EMG/NCS, historik och hälsokontroll för att bekräfta neuropatins etiologi innan WM-behandlingen påbörjas.

Vilka är de viktigaste symptomen på hyperviskositet?

Symptom på hyperviskositet kan innefatta blödning (vanligtvis näsblödningar eller spontana orala blödningar), förändringar i synen eller symptom relaterade till det centrala nervsystemet, såsom huvudvärk, yrsel eller slaganfall. Patienten kan drabbas av dimsyn, vilket ofta är relaterat till svullna blodkärl i näthinnan eller näthinneblödningar. Patienter som löper risk att drabbas av hyperviskositet bör genomgå en synundersökning varje eller vartannat för att säkerställa att det inte finns några tecken på hyperviskositet, såsom blödningar i näthinneblodkärlen, ödem i näthinne- eller synnervändarna eller utvidgning av synhinnevenerna.³⁵

Vad ska jag göra om jag misstänker att min patient drabbats av symtomatisk hyperviskositet?

Om det finns anledning att misstänka hyperviskositet kan serum IgM-nivån och serumviskositeten mätas. En serumviskositet på ≤ 4 centipoise leder vanligtvis inte till kliniska symptom på hyperviskositet. Serumviskositet är oftast inte lätt tillgängligt att mäta och i de flesta behövs endast serum IgM-nivån för att avgöra hyperviskositeten. En IgM-nivå på $\geq 6 000$ mg/dl har en incidensnivå för hyperviskositet på ungefär 67 %.³⁰ En undersökning och noggrann historik bör genomföras för patienter med höjda serum IgM-nivåer för att utvärdera de kliniska symptomen för hyperviskositet.

Patienter med symtomatisk hyperviskositet bör behandlas med plasmaferes för att sänka serum

IgM-nivåerna och lindra de kliniska tecknen/symptomen på hyperviskositet. Minst en till två omgångar plasmabyten kan utföras som bryggbehandling under tiden som den definitiva behandlingen påbörjas.

Vilka behandlingsalternativ finns det?

Behandlingsalternativen för WM kan variera och bör väljas utifrån patientens sjukdomsegenskaper och patientspecifika faktorer, såsom deras ålder, skattningsstatus, samsjukligheter och behandlingspreferenser.

I takt med att cancerinriktade behandlingar på senare år rört sig mer åt riktade behandlingar har BTK-hämmare blivit ett fast inslag i förstahandsbehandlingen för WM. Den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA) har godkänt ibrutinib (+/- rituximab) och zanubrutinib som förstahandsbehandlingsalternativ för WM, detta tack vare den höga svarsfrekvensen och acceptabla säkerhetsprofilen.^{25,36,37} De finns också data för användning av acalabrutinib för att behandla WM. Detta har dock inte godkänts av FDA.³⁸ BTK-hämmare är ett föredraget behandlingsalternativ bland många patienter. Dock kan andra alternativ övervägas för patienter med den vilda sortens MYD88 eller den CXCR4-muterade sjukdomsvarianten. De negativa effekterna som associeras med BTK-hämmare innefattar risk att drabbas av blödningar, infektion, mag- och tarmsymptom, cytopenier, ledvärk eller myalgi, samt förmaksflimmer. Nyligen insamlade data bekräftar att nyare BTK-hämmare såsom zanubrutinib är lika effektiv som as ibrutinib men har större träffsäkerhet.²⁵

Bendamustine-rituximab är också ett vanligt förstahandsbehandlingsalternativ med begränsad varaktighet (4–6 cykler) och som har effekt oavhängigt mutationsstatus för CXCR4.³⁹⁻⁴¹ Rituximab-bortezomib-dexametason tillsammans med andra proteasomhämmarbaserade kurer är också behandlingsalternativ. Dock måste potentiella bief-

fekter från neuropati tas i åtanke, i synnerhet för patienter med baslinjeneuropati med koppling till deras WM.^{42,43} Rituximab bör i vanliga fall inte ges till patienter med en IgM-nivå på >4 000 mg/dl på grund av risken för uppflammande IgM.^{44,45} I sådana fall kan bendamustine eller proteasohämmare ges i 1–2 cykler, varpå rituximab läggs till i ett senare skede. Värt att notera är att cirka 10 % av alla WM-patienter kommer att utveckla intolerans mot rituximab. Ofatumumab kan ges som ett substitut för rituximab enligt NCCN-riktlinjerna.⁴⁶

Vid eventuella återfall kan behandlingarna som beskrivs ovan och som ännu inte använts sättas in.⁴⁷⁻⁴⁹ En tvåårig behandling med venetoclax kan också användas för behandling av refraktär WM eller vid återfall.⁵⁰

Också värt att nämna är att om det finns möjlighet för patienter som nyligen diagnostiserats med sjukdomen eller drabbats av ett återfall att delta i kliniska studier bör detta övervägas, detta eftersom sådana studier är av yttersta vikt för att upptäcka nya behandlingsmöjligheter för sjukdomar som WM.

Hur fastställer och behandlar man diagnosen Bing–Neels syndrom?

Bing–Neels syndrom (BNS) är en ovanliga manifestation av WM som drabbar ungefär 1 % av alla patienter. Tillståndet karaktäriseras av att maligna celler infiltrerar det centrala nervsystemet.^{51,52} Bing–Neels syndrom kan uppstå i samband med det ursprungliga diagnostillfället eller i senare sjukdomsstadier. Bing–Neels syndrom kan ta sig många olika kliniska uttryck, men de vanligaste symptomen innefattar kognitiva förändringar, beteendeförändringar, slaganfall, huvudvärk, avvikande gångarter/balanshållning, hjärnnervsnedsättningar eller pares. Utvärderingar vid misstänkt Bing–Neels syndrom bör innefatta en utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) och en magnetisk resonanstomografi (MRI) (med gadolinium) av hjärna och ryggrad, inklusive bröstkorgen och de lumbosakrala och

cervikala områdena. Typiska tecken på BNS vid MRI kan innefatta antingen förekomst av tumörer eller leptomeningeal tillväxt. En spinalpunktion bör genomföras för en komplett utvärdering och CSF bör skickas för flödescytometri, cytopatologi, IGH-omfördelning och MYD88-test. Om en Bing–Neels syndromdiagnos kan fastställas är BTK-hämmare för förstahandsbehandling att föredra. De mest robusta fynden på detta område ger stöd åt att ibrutinib kan användas, samtidigt som tidiga fynd antyder att zanubrutinib också skulle kunna vara ett möjligt behandlingsalternativ.⁵³ Vid refraktär BNS eller återfall kan andra cellgiftsbaserade behandlingar såsom bendamustine/ rituximab, fludarabin/rituximab eller intratekal behandling övervägas.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Webbplats: iwmf.com

E-post: info@iwmf.com

Telefon: (+1) 941-927-4963 • Internationella samtal: 001-941-927-4963



IWMF är den enda internationella organisationen som enbart fokuserar på Waldenströms makroglobulinemi. Denna ideella organisation grundades och drivs av patienter och har en enkel men tilltalade vision och ett lika enkelt och tilltalade uppdrag.

VISION: En värld utan Waldenströms makroglobulinemi.

UPPDRAG: Att stötta och utbilda alla som drabbas av Waldenströms makroglobulinemi för att förbättra patienthälsan och skynda på forskningen för att hitta ett botemedel.

IWMF arbetar för att skapa en värld utan WM genom att hitta ett botemedel. IWMF har sedan 1999 investerat mer än 23 miljoner dollar i WM-relaterade forskningsprojekt runtom i världen. Tack vare denna forskning lever nu WM-patienter längre och har tillgång till bättre behandlingsalternativ som kan leda till långsiktiga remissioner med färre bieffekter.

Besök IWMF:s hemsida för att:

- Ladda ner ett kostnadsfritt informationspaket för nydiagnostiserade patienter.
- Läs mer om WM och ladda ner kostnadsfria skrifter som finns tillgängliga på flera olika språk.
- Hitta kurerade stödresurser för ditt psykiska, fysiska och ekonomiska välbefinnande.
- Hitta en lokal stödgrupp för IWMF eller en internationell IWMF-dotterorganisation.
- Se IWMF:s läkarregister för att hitta läkare som du kan rådfråga eller remiss och konsultation.
- Prenumerera på vårt nyhetsbrev IWMF Torch som skickas ut en gång i kvartalet.
- Delta i vårt årliga IWMF-utbildningsforum eller våra webbseminarier.
- Gå med i IWMF Connect, en online-community som erbjuder en rad olika modererade WM-relaterade e-postdiskussioner, eller IWMF-diskussionsgruppen på Facebook.
- Hitta kontaktuppgifter till någon av våra samarbetsorganisationer.

IWMF förlitar sig på donationer för att fortsätta sitt uppdrag och vi välkomnar ditt stöd. Du kan bidra till organisationen genom att besöka vår webbplats eller genom att skicka en check till:

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
USA

IWMF är en 501(c)(3)-skattebefriad, icke vinstdrivande organisation Fed Id-nr. 54-1784426.

CancerCare

cancercare.org

Telefon: (+1) 800 813 HOPE (4673)



CANCERcare®

CancerCare grundades 1944 och är USA:s ledande stödorganisation för cancerpatienter. Vi erbjuder professionella stödtjänster och information för att hjälpa personer att hantera de känslomässiga, praktiska och ekonomiska utmaningarna som cancer innebär, helt utan kostnad. Vår omfattande tjänsteportfölj innefattar fallhantering, rådfrågning och stödgrupper online, via telefon eller fysiska möten, utbildningsworkshops, skrifter och ekonomisk och medbetalningsassistans. Alla CancerCares tjänster tillhandahålls av socialarbetare med en master-utbildning i onkologi och världsledande cancerexperter.

Cancer Support Community (CSC)

CancerSupportCommunity.org

Telefon: (+1) 888-793-9355



Cancer Support Community (CSC) är världens största professionellt ledda ideella cancersupportnätverk. Nätverket innefattar bland annat dess Gilda's Club-samarbetspartners och arbetar för att säkerställa att alla som drabbas av cancer ska få tillgång till kunskap, en uppfattning om vilka åtgärder som kan vidtas och finna stöd i nätverkets gemenskap. CSC uppnår sina mål genom tre områden: direkt tjänstetillhandahållande, forskning och intressebevakning. Organisationens Institute for Excellence in Psychosocial Care innefattar ett globalt nätverk med samarbetspartners som erbjuder bästa möjliga sociala och emotionella stöd till personer som drabbats av cancer, samt en stödcommunity som går att nå både online och via telefon. CSC:s Research and Training Institute bedriver också högaktuell psykosocial, beteendevetenskaplig och överlevnadsforskning. Organisationen använder också sitt Cancer Policy Institute för att vidare bevaka patienternas intressen genom att tillhandahålla information till lagstiftare i Washington, D.C. och runtom i USA.

Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

lls.org

Telefon: (+1) 800-955-4572



Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) är den globala ledaren i kampen mot blodcancer. LLS uppdrag: Bota leukemi, lymfom, Hodgkins sjukdom och myelom, samt förbättra livskvaliteten för patienterna och deras familjer. LLS finansierar livsviktig blodcancerforskning runtom i världen, tillhanda håller gratis information och kostnadsfria stödtjänster, och för talan för blodcancerpatienter som behöver få tillgång till kvalitativ, ekonomiskt hållbar och samordnad vård.

LLS grundades 1949 och har sitt högkvarter Rye Brook i New York. Organisationen har också flera regioner runtom i USA och Kanada. Besök lls.org för mer information. Patienter kan kontakta informationsresurssentret genom att ringa (800) 955-4572, öppet måndag till fredag 09:00 till 21:00 EST.

För ytterligare information, besök lls.org/lls-newsnetwork.

Lymphoma Coalition

lymphomacoalition.org

Lymphoma Coalition är ett globalt nätverk med patientorganisationer som erbjuder stöd för personer som drabbats av lymfom. LC fungerar som ett centralt nav för pålitlig och aktuell information, samt propagerar för rättvis vård över hela världen. Dess uppdrag är att åstadkomma global påverkan genom att skapa ett lymfomekosystem som säkerställer lokala förändringar och forskningsbaserade åtgärder. I dagsläget har man mer än 80 medlemsorganisationer i mer än 50 länder.



Lymphoma Research Foundation (LRF)

lymphoma.org

LRF:s hjälplinje: (+1) 800-500-9976

Lymphoma Research Foundation (LRF) är USA:s största ideella organisation som exklusivt arbetar med att finansiera lymfomforskning och med att stötta lymfompatienter runtom i världen genom forskningsbaserad utbildning, stödtjänster och resurser.



REFERENSER

- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-115.
- Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
- Xu L, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
- Correa JG, et al. Prevalence and prognosis implication of MYD88 L265P mutation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):849-851.
- Varettoni M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-2285.
- Sekhar J, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1625-1626.
- Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
- Castillo JJ, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol*. 2015;169(1):81-89.
- Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
- Manasanch EE, Kristinsson SY, Landgren O. Etiology of Waldenstrom macroglobulinemia: genetic factors and immune-related conditions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):194-197.
- Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
- Kristinsson SY, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasma-cytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-3056.
- Varettoni M, et al. Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1473-1478.
- Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
- Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
- Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
- Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
- Treon SP, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018;180(3):374-380.
- Castillo JJ, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
- Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):873-881.
- Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
- Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
- Treon SP, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575.
- Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
- Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
- Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
- Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.

29. Castillo JJ, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):77-86.
30. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(5):717-725.
31. Ciccarelli BT, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):160-163.
32. Treon SP, et al. Patients with Waldenstrom macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):241-243.
33. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-2035.
34. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood*. 2011;118(21):3692.
35. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1601-1606.
36. Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-250.
37. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
38. Owen RG, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e121.
39. Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle- Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991.
40. Laribi K, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2019;186(1):146-149.
41. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
42. Buske C, et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First – Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):26.
43. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013;122(19):3276-3282.
44. Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004;101(11):2593-2598.
45. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1481-1483.
46. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;174(4):645-648.
47. Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2637-2642.
48. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1422-1428.
49. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):133-135.
50. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71.
51. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing Neel syndrome. *Haematologica*. 2017;102(1):43-51.
52. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):277-285.
53. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing Neel Syndrome. *Hemasphere*. 2018;2(6):e155.



**International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation**

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238
Telefon: 941-927-4963
Internationellt: 001-941-927-4963
iwmf.com